FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

N° 1343

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean, Pierre TAUVEL

né le 19 Avril 1933 à FAUVILLE en CAUX (S.M.)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LE PURPURA THROMBOPENIQUE REVELATEUR DE LA MALADIE DE HODGKIN

Président : Mr MARCHAL, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^{e}

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

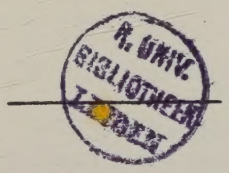
Jean, Pierre TAUVEL

né le 19 Avril 1933 à FAUVILLE en CAUX (S.M.)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LE PURPURA THROMBOPENIQUE REVELATEUR DE LA MALADIE DE HODGKIN



Président : Mr MARCHAL, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V°

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Cinique des maladies métaboliques (Kecker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Broussais	SOULIÉ (P.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Lariboisière	SÉZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYCOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DERCBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma femme

A ma famille

A mes amis

A Monsieur le Professeur G. MARCHAL

Professeur de Clinique des Maladies du Sang

Médecin de l'Hôpital Broussais

Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse,

Qu'il soit assuré de mes plus
sincères remerciements.

A notre maître,

Monsieur le Professeur Agrégé BILSKI-PASQUIER

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour son enseignement et pour nous avoir inspiré ce travail.

A nos maîtres

Monsieur le Professeur MOLLARET

Professeur de la Chaire de Clinique des Maladies Infectieuses

Monsieur le Professeur Agrégé BASTIN

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé MANDE

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé MOZZICONACCI

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur P. de GRACIANSKY

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur P. CHIGOT

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur P. ABOULKER

Médecin des Hôpitaux

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

******

"Le purpura thrombopénique révélateur de la maladie de Hodgkin", cette forme singulière que peut prendre la maladie sera l'objet de cette étude, et nous nous proposons dans ce travail :

- de rapporter l'observation d'une malade récemment hospitalisée dans le service du Professeur MARCHAL à la Clinique des Maladies du Sang pour purpura thrombopénique, et dont la surprise fut de reconnaitre là l'épisode initial d'une maladie de Hodgkin.

- de rapporter deux observations analogues de Chevallier et Paraf publiées en France ces quinze dernières années.

- de souligner l'extrême rareté de cette forme clinique de la maladie; la littérature y consacre peu de place.

- Nous nous permettrons de faire certaines remarques que nous avons pu tirer de la comparaison des différentes observations que nous avons recueillies.

******

II - E T U D E D E S T R O I S C A S F R A N C A I S

****

Voici d'abord l'observation de Mademoiselle Claudine B. âgée de 21 ans, élève aide-soignante, admise dans le servide du Professeur MARCHAL, à la Clinique des Maladies du Sang de Broussais, le 18 Août 1961 pour purpura thrombopénique; cette jeune malade est envoyée de l'hôpital Hélio-Marin d'Hyères.

L'histoire de la maladie est simple :

- en Janvier 1961 la malade fait, alors qu'elle faisait des courses en ville, une hémorragie nasale spontanée de 2 à 3 heures. C'est la première fois qu'une telle mésaventure lui arrive et elle n'y prête guère attention.

Simultanément à cette époque sont apparues des douleurs dans les genoux, très intenses, de survenue nocturne, durant de 20 minutes à une ½ heure environ; la malade ne peut alors étendre les jambes, car l'extension est limitée par la douleur; et ces douleurs vont persister de nombreux mois jusqu'en Juin 1961, sans être cependant quotidiennes.

- en Mars 1961 : Apparition d'asthénie, elle se sent subitement très fatiguée en même temps qu'elle constate l'apparition insolite d'ecchymoses, apparemment spontanées, souvent importantes, atteignant la taille d'une paume de main, et prédominant aux membres; elle le fait constater au médecin de la post-cure de l'Hôpital Hélio-Marin d'Hyères où elle était en convalescence (elle subit en Avril 1960 une lingulectomie pour dilatation des bronches, et nous revien-

drons sur ses antécédents); il lui est prescrit un traitement symptomatique à base d'Adrénoxyl, Cépévit K.

- En Avril 1961 : Pendant qu'elle était en vacances chez ses parents, reprises des hémorragies nasales, abondantes, durant parfois près de 5 heures, se répétant à peu près tous les deux jours, spontanée une émotion suffisait à provoquer l'épistaxis; l'asthénie persiste, les ecchymoses ne disparaissent point ou se reproduisent. De retour à l'Hôpital Hélio-Marin, bien que les épistaxis aient cessé, la malade se sentant très fatiguée, s'alite sur les conseils du médecin. Elle devient subfébrile (37°9 le soir), maigrit (2,300kg en 3 semaines). Du purpura sous forme de pointillés, de la taille d'une petite orange, apparait à la face antérieure du thorax pendant 2 jours; elle présente également des gingivorragies assez abondantes, au brossage des dents; les hémorragies nasales reprennent répétées; elle est alors hospitalisée, toujours dans le même centre.

Des examens complémentaires donnent les résultats suivants :

Taux d'Hémoglobine	85 °/₀
Valeur Globulaire	0,99
Globules rouges	4.270.000
Globules blancs	12.200
Polys neutro.	72 °/₀
" éosino.	2 °/₀
" baso	0
Lymphocytes	14 °/₀
Monocytes	12 °/₀

Diminution nette du nombre des plaquettes, numération difficile. Approximation grossière / 10.000 par millimètre cube.

On porte le diagnostic de purpura thrombopénique; on peut presque parler d'aplaquettose; la formule n'est pas granulopénique. La seule thérapeutique instituée à ce moment était : transfusions et corticothérapie : 12 comprimés par jour de delta-hydro-cortisone.

- L'électrophorèse du 25 - 5 - 61

Albumine	51,5
α_1 globuline	3,5
α_2 globuline	14
β globuline	12,5
γ globuline	18,5

montrait une augmentation nette de la fraction α_2 globuline.

- Examen de sang : 25 - 5 - 62

Mac Lagan = 62 indice Meunier

Hanger = positif ++

Caillot irrétractile

Temps de saignement : 3'30"

Temps de coagulation: 9'30"

Plaquettes sanguines: 12.000 par mm^3

- Le Myélogramme (laboratoire du Dr Bérard à Marseille) montrait :

un frottis ne présentant aucune anomalie cellulaire

la lignée érythropoïétique est peu accentuée

les mégacaryocytes sont peu nombreux mais tout de même présents.

la lignée granulopoïétique est hyperactive

la présence de très nombreux polynucléaires neutrophiles indique qu'il s'agit d'une réaction présente dans tous les états inflammatoires; en voici le détail:

Hémocytoblastes	1°/₀	Pronormoblastes	1 °/₀
Cellules réticulaires jeunes et adultes	0	Normoblastes baso	3 °/₀
Grands lymphocytes	1°/₀	Normoblastes polychromato	0
Petits lymphocytes	4°/₀	Normoblastes orthochromato	3 °/₀
Plasmocytes	0	Mégacaryocytes : présence de quelques mégacaryocytes	
Myéloblastes	0	Promégaloblastes	0
Promyéloblastes	0	Mégaloblastes basophiles	2 °/₀
Myelocytes neutros	10°/₀	Mégaloblastes polychromato	0
Myelocytes éosinos	2°/₀	Mégaloblastes orthochromato	0
Myélocytes basos	0	Cellules anormales : absence	
Méta myélo neutro	10°/₀	Richesse cellulaire : les frottis granuleux épais sont riches en éléments cellulaires.	
Méta myelo éosino	1°/₀		
Méta myélo baso	0		
Polynucléaires neutro	60°/₀		
Polynucléaires éosino	2°/₀		
Polynuclaires baso	0		

T A B L E A U

Date Examen	Hématies	Leucocytes	Polys neutro	Polys éosino	Polys baso	Mono cytes	Grands lympho	Petits lympho	Plaquettes
19-861	4.344.000	16.000	62	2	0	14	21	1	80.000 Cortancyl 80 mg.
28-8-61	4.200.000	31.000	71	0	0	5	12	2	170.000
.4-9-61	4.032.000	17.800	68	0	0	3	14	5	165.000 arrêt du cortancyl
11-9-61	4.072.000	11.200	50	0	0	16	27	4	35.000 reprise du cortancyl 80mg le 13-9
18-9-61	4.240.000	10.000	63	0	0	16	16	2	75.000 50 mg le 16-9
25-9-61	4.280.000	11.800	71	1	0	12	10	2	140.000
9-10-61	4.256.000	15.000	72	0	0	8	16	1	145.000 70 mg le 11-10
16-10-61	4.192.000	23.200	58	2	0	0	31	0	145.000
18-10-61	4.510.000	8.700	..	.	.	.	..	.	116.000
4-11-61	4.420.000	10.900	52			8	33	7	Splénectomie le 31-10-61
7-11-61	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	190.000
13-11-61	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	400.000
16-11-61	4.700.000	16.900	45	0	0	8	33	8	340.000
1-12-61	4.208.000	32.000	52	0	0	)	30	3	380.000
3-4-62	4.184.000	21.000	56	1	0	12	30	1	630.000
25-4-62	3.744.000	20.000	55	0	0	8	34	0	630.000
16-5-62	4.224.000	10.400	57	1	1	13	22	5	610.000
30-5-62	4.232.000	6.400	65	8	1	16	8	2	375.000
6-6-62	4.152.000	5.200	55	1	0	15	24	4	405.000
10-7-62	4.301.000	11.000	50	5	1	9	29	6	550.000
30-7-62	4.232.000	8.800	52	9	0	12	19	8	645.000
13-9-62	4.304.000	12.000	43	2	0	8	42	5	630.000
8-10-62	4.032.000	9.400	76	3	0	6	13	2	450.000

Pendant l'hospitalisation, les douleurs articulaires aux genoux vont reprendre évoluant par poussées.

Cette malade va recevoir du 25 - 5 - 61 au 17 - 8 - 61 à l'Hôpital Hélio-Marin :

Mai 1961 :

Hydrocortancyl 12 comprimés par jour (début le 26-5-61)

Adrénoxyl 1500 I.M.

Hémocoagulène I.M.

Reptilase I.M.

Proteolysat Oberval : 2 ampoules

Cépévit K 6 2

Chlorocalcium en gouttes

Juin 1961

Hydrocortancyl 6 comprimés par jour le 4-6-61 (arrêt à doses progressives)

Adrenoxyl 1500 I.M.

Hémocoagulène I.M.

Reptilase I.M.

Transfusions : 2,750 l. au total

Cépévit K 6 2

Chlorure de Potassium 6 comprimés le 10-6

Extencilline 600.000 1 inject. (choc)

Sandosthène 4 comprimés

Hygroton 1 comprimé 6 jours

Hexacycline 4 comprimés (27-6-61)

Protéolysat Oberval 4 comprimés

Juillet 1961

Idem

Août 1961

Idem

En Juillet la malade refait une épistaxis durant une heure

- Un examen de sang du 20-7-61

Taux d'Hémoglobine	98 °/₀
Valeur globulaire	0,99
Globules rouges	4.910.000
Globules blancs	11.240
Polys neutros	46 °/₀
Polys éosinos	3 °/₀
Polys basos	1 °/₀
Lymphocytes	45 °/₀
Monocytes	5 °/₀

Plaquettes sanguines : 23.000 par mm^3

Enfin il faut noter que depuis le début du mois d'Avril, ses règles qui habituellement étaient irrégulières et duraient 1 jour, sont devenues plus abondantes et plus fréquentes.

Devant la persistance du purpura thrombopénique qui ne peut être expliqué par un toxique (ni Sédormid, ni antipirine, ni Butazolidine, ni antibiotiques, ni sulfamides, ni par un virus ou une intoxication au benzène) et qui prend l'allure d'un purpura plus ou moins rhumatoïde du fait des récidives articulaires, la malade est tranférée le 18 Août dans le service du Professeur MARCHAL à la Clinique des Maladies du Sang de Broussais :

à son entrée, on se trouve en présence d'une malade en bon état général, présentant un état subfébrile à 38°, baissant rapidement avec 80 mg de Cortancyl.

L'examen clinique est négatif : pas de purpura. Rate non palpable, mais la coupole diaphragmatique gauche est surélevée à la Radiographie du thorax. Foie normal. Aires ganglionnaires libres.

Les examens complémentaires montrent une augmentation des α_1 et des α_2 globulines; Test de Coombs direct négatif.

Pas de leuco-agglutinine.. Pas de thromboagglutinine.

Et surtout une thrombopénie isolée à 80.000 par mm^3 (le 19-8-61) qui après 2 jours de Cortancyl vont remonter à 170.000/mm^3 (voir tableau).

Le cortancyl sera arrêtée le 7-9-61.

Le 9-9-61, réapparition pendant 3 jours des douleurs articulaires dans les genoux et les chevilles, et le 11-9-61 les plaquettes vont de nouveau chuter à 35.000/mm^3, ce qui justifie la reprise du Cortancyl; elles remontent à 75.000/mm^3 le 18-9-61, à 140.000/mm^3 le 28-9-61.

S'agit-il d'un purpura thrombopénique avec sa sanction de splénectomie vu le résultat imparfait du Cortancyl ou d'un purpura rhumatoïde très atypique ? Chez cette jeune fille, on ne retrouve toujours aucun antécédent pathologique notable ne serait-ce une intervention chirurgicale en Avril 1960 à l'Hôpital FOCH à Suresnes : elle fut opérée par le Dr Hertzog d'une résection de la lingula pour dilatation des bronches (secondaire à une coqueluche de l'enfance); le temps de saignement avant l'intervention était de 3 minutes et le temps de coagulation de 10 monutes; le saignement post-opératoire a été de 300 cc pour deux jours et n'a nécessité aucune transfusion; Les suites opératoires ont été particulièrement simples puisque la

malade a quitté le service le 12ème jour après l'intervention en parfait état.

Aussi en Octobre 1961, devant le déficit plaquettaire dominant, on décide la splénectomie; elle fait juste avant cell-ci un zona hémorragique lombaire gauche. Celle-ci est pratiquée le 31 Octobre 1961 à la Clinique du Val d'Or à Saint-Cloud par le Docteur P. Hertzog.

Incision médiane sus-ombilicale
Rate de 175 grs.
Splénectomie extrêmement facile par ligature isolée des différents éléments du pédicule.
Un redon dans la loge splénique.
Paroi au nylon.

Le Cortancyl est continué durant et après l'intervention. Arrêt progressif; un mois après elle n'a plus que 5 mg par jour.

Le chiffre des plaquettes à 116.000/mm^3 le 28-10-61 après splénectomie est de 190.000 le 4-11; 400.000 le 13-11; 340.000 le 16-11.

Nous reverrons le résultat anatomo-pathologique du prélèvement de rate, car à cette période le fragment examiné ne montrait pas de cellules de Sternberg et n'avait pas attiré l'attention sur une lymphogranulomatose.

Après la Splénectomie, l'évolution va donner l'apparence d'une guérison jusqu'au 29-11-61; l'état général est bon, la malade ne souffre pas, la V.S. est à 9 mm - 22 mm, légère leucocytose, le chiffre des plaquettes est normal : 380.000. Mais brutalement le 29-11, elle se plaint de douleurs qu'elle localise au niveau de la colonne lombaire, de la crête iliaque gauche, de la base pulmonaire gauche, douleur de type fracturaire surtout ressentie aux changements

de position. On pense à une fracture spontanée sur ostéoporose par corticothérapie, mais les radios de la colonne et du bassin sont normales.

Le 1-12-61, la fièvre s'allume à 38°5, en même temps qu'apparait une légère gêne respiratoire; localisation un peu plus précise de la douleur à la base droite; l'électro-cardiogramme montre un axe droit; on évoque alors un infarctus pulmonaire, d'autant que l'examen met en évidence un foyer de la base droite avec matité, diminution du murmure vésiculaire, quelques crépitants; l'après-midi brusque poussée thermique à 40°, douleurs violentes, gêne respiratoire. Numération d'urgence : : 32.000 globules blancs; la Radio pulmonaire montre une image segmentaire de la base droite. Une hémoculture faite ce jour ne va pas pousser. Oligurie. Culot urinaire normal.

On institue immédiatement :

Perfusion glucosé + 4 millions de Pénicilline

Streptomycine 1 g. I.M.

Sultirène 4 comprimés le premier jour
2 c. les jours suivants

Tonicardiaques : Ouabaïne, Sparto-camphre

Malgré ce traitement persistance de la fièvre, des douleurs et de la gêne respiratoire.

Le 4-12-61 au matin se dessine une légère amélioration notamment thermique (température à 38°6); la malade se sent mieux, la diurèse est meilleure quand brusquement vers 14 heures son étét s'aggrave considérablement :

la fièvre remonte à 40°

polypnée superficielle importante, battement des ailes du nez

douleurs thoraciques droites et gène respiratoire importante

angoisse avec sensation de mort imminente

cyanose par plaques notamment cervicales

On pense à une nouvelle embolie sceptique et devant la résistance du germe à Péni-Strepto, à un staphylocoque (une malade voisine a présenté récemment une staphylococcie cutanée).

On essaie de nouveaux antibiotiques; elle reçoit :

- Cathomycine I.V. 1 flacon de salé isotonique
- 3 ampoules de Flabelline 4 fl. I.V. de sérum glucosé isotonique.
- Hémisuccinate d'Hydrocortisone
- Lobéline 2mg. I.M.
- KCl 3 ampoules à 0,75 (K = 3,6mEq)
- O_2

La persistance de l'insuffisance respiratoire aiguë mettant en jeu le pronostic vital de cette malade, nous fait demander son transfert à l'Hôpital Claude Bernard, au centre de réanimation neuro-respiratoire.

A son entrée à Claude Bernard, elle présentait un état de grande détresse respiratoire avec polypnée et cyanose intense. Les gaz du sang montraient une forte hypoxémie (HbO_2 53°/$_o$) avec alcalose gazeuse (pH 7,54, CO_2 total 55 volumes, pCO_2 29mm Hg). La radiographie du thorax extériorisait des foyer de condensation pulmonaire bilatéraux, mais avec une nette prédominance droite.

Le traitement a comporté l'administration d'oxygène et de Flabelline (10 g. par voie veineuse associée à la Streptomycine intramusculaire).

Dès le lendemain la malade était apyrétique et sa condition respiratoire très améliorée. Les foyers pulmonaires s'effacent progressivement pour laisser place à une excavation du poumon droit, de nature vraisemblablement bulleuse et dont la régression complète a été vérifiée par tomographie.

Au début du mois de Janvier le problème pulmonaire était complètement terminé, bien que l'on n'en ait pas eu la preuve bactériologique, cette pneumopathie aiguë était très vraisemblablement d'origine staphylococcique comme le suggèrent l'efficacité de la Flabelline et l'apparition secondaire d'une image bulleuse.

Entre temps on avait pu vérifier que l'image de condensation de l'os iliaque n'était pas pathologique. Pour expliquer les douleurs dorsales on avait pratiqué une urographie intra-veineuse qui était normale. Ces douleurs étaient en fait, en rapport avec une déformation scoliotique secondaire à sa lobectomie ancienne, des massages répétés en ont entrainé la disparition.

Le problème essentiel depuis le début du mois de Janvier a été la persistance d'un état subfébrile entre 37°5 et 38°5 résistant à tous les antibiotiques. L'avulsion de plusieurs dents infectées a améliorée la courbe thermique mais celle-ci est restée franchement pathologique. Les examens complémentaires pratiqués en grand nombre ont montré la persistance d'une accélération de la vitesse de sédimentation aux alentours de 50 mm dans la première heure, et d'une anémie aux alentours de 3.500.000 G.R. avec 9 g. d'Hémoglobine. La recherche réitérée de cellules L.E. a été négative.

Dans les dernières semaines de son séjour à Claude Bernard, est apparu un prurit généralisé non expliqué par une intolérance médicamenteuse, la malade ne prenant aucune drogue; par ailleurs, on a constaté l'existence récente d'un petit ganglion de la chaine jugulaire gauche. Tous ces faits font déjà craindre une maladie de Hodgkin dont le purpura thrombopénique aurait été l'accident initial.

Cette malade rentre de nouveau à la Clinique des Maladies du Sang le 2 Avril 1962 venant de Claude Bernard : le diagnostic de maladie de Hodgkin va se préciser.

Cliniquement,la malade bien que pâle et amaigrie, conserve un bon état général; le prurit persiste, elle reste subfébrile; l'examen révèle le long de la chaine jugulaire externe droite l'existence d'adénomégalies peu volumineuses, mais nombreuses; le long de la chaine jugulaire gauche, il existe des micropolyadénopathies difficilement perceptibles, les autres aires ganglionnaires explorables cliniquement sont libres.

La vitesse de sédimentation reste très accélérée 62 mm à la *ère heure. 98 mm à la 2ème heure et 145 mm après 24 heures.

La Fibrinémie est à 6,7 g.

Une ponction ganglionnaire se révélant négative, on pratique une biopsie ganglionnaire : le curage est assez large, car les ganglions sont petits, difficiles à extirper et nécessite une hospitalisation de plusieurs jours en chirurgie; elle apporte la confirmation du diagnostic :

Résultat de la biopsie du 16-4-62 : Capsule ganglionnaire épaissie et poussant des cloisons dans le ganglion; ces cloisons séparent de vastes plages de cellules réticulaires monstrueuses. La plupart de ces cellules ont un noyau polylobé et nucléolé, d'autres sont simplement volumineuses; toutes cependant sont claires et d'origine réticulaire avec tous les intermédiaires jusqu'à la cellule de Sternberg la plus typique; il existe de nombreuses plages d'éosinophiles et de plasmocytes. Conclusion : maladie de Hodgkin à forme réticulaire prédominante.

L'examen de la rate est alors repris, et l'on s'aperçoit que sur d'autres fragments que celui qui avait été examiné existent

également quelques rares nids de cellules de Sternberg.

Rate très congestionnée dans son ensemble avec des macrophages assez nombreux. Les corpuscules de Malpighi sont de taille très inégale. Dans la très abondante couronne lymphocytaire de l'un d'eux on trouve un petit nodule en coulée de cellules réticulaires hyperplasiées à divers degrés évolutifs et l'une de ces cellules présente un aspect net de Sternberg avec 3 noyaux portant un énorme nucléole chacun. Dans la pulpe rouge les sinus sont bien dessinés par leur pourtour de cellules endothéliales en fonction macrophagique. La plupart de ces sinus sont dilatés et réduisent l'épaisseur des cordons.

Turnbull : dépôt de fer dans les macrophages très disséminés, en outre 2 nodules de ganglions très allongés avec des altérations fibro-siderocalcaires très typique.

Le fragment contient un gros nodule où l'on trouve de nombreuses cellules de Sternberg claires, polymorphes, relativement groupées.

Une leuco-concentration a également montré la présence de cellules de Sternberg dans le sang circulant. La malade est alors mise au traitement par caryolysine intraveineuse, d'abord 4 mg. puis 3 mg. tous les 2 jours, traitement qu'elle supporte bien et qui l'améliore remarquablement : la température revient à la normale, le prurit disparait presque totalement, elle reprend du poids.

Une lymphographie pratiquée le 29 Mai 1962 montre des adénopathies abdominales profondes, avec un aspect grignoté et une opacification non homogène des ganglions iliaques primitifs et lombo-aortiques droit et gauche, aspect déjà modifié par la chimiothérapie; on décide donc d'y associer de la radiothérapie abdominale sur 2 champs (1800r en 3 semaines), radiothérapie qui fait légèrement diminuer les ganglions.

La malade va sortir le 11 Août 1962 : l'état général est bon, elle est apyrétique, le prurit persiste, quoique atténué.

A sa sortie la vitesse de sédimentation est tombée à 9 mm à la 1ère heure. Fibrinémie 4,5 g °/₀₀ légère augmentation des α_2 et β globulines à l'électrophorèse.

Elle va de nouveau être hospitalisée à Broussais le 13 Septembre où l'on note l'apparition d'un petit ganglion axillaire gauche et d'images pulmonaires dont les tomographies révèlent qu'il s'agit d'un infiltrat probablement Hodgkinien mal limité, sous-claviculaire droit (à 8-9 et 10 cm sur les coupes) et d'un nodule de 1,5 cm environ arrondi, bien limité, plus net à 6 et 7 cm; l'évolution de la maladie se poursuit : apparition d'adénopathies axillaires droite et gauche et de la chaine jugulo-carotidienne droite,et d'un état subfébrile aux alentours de 38°, 38°5. Il est bien évident que même si le traitement réussit probablement à juguler une fois encore cette poussée, le pronostic à plus ou moins longue échéance est très mauvais.

Voici l'essentiel de l'histoire bien singulière de cette malade qui a présenté dans les premièrs mois de 1961 un purpura thrombopénique d'apparence essentielle et splénectomisé avec succès; une fièvre prolongée, inexpliquée, des phénomènes transitoires de détresse respiratoire, probablement dus à une embolie pulmonaire et à une staphylococcie pulmonaire; enfin l'apparition d'une petite adénite cervicale dont la biopsie a permis d'affirmer une maladie de Hodgkin (en même temps la leuco-concentration retrouvait des cellules de Sternberg dans le sang circulant); la reprise de l'examen histologique des fragments de la rate a permis de retrouver des cellules de Sternberg, témoins d'une maladie de Hodgkin dont les premiers symptômes furent ceux d'un purpura thrombopénique, observation tout à fait exceptionnelle et dont les cas rapportés sont très rares.

Nous citerons deux observations semblables de maladie de Hodgkin révélée par un purpura thrombopénique publiées en France ces quinze dernières années :

L'une de notre maître P. Chevallier a fait l'objet d'une thèse de Beau Yves en 1949"sur la très longue incubation splénique de la maladie de Hodgkin".

L'autre est publiée par Paraf dans les Bulletins et Mémoires de la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris de 1951 (n° 13 et 14).

Dans l'observation de P. Chevallier, il s'agit d'un enfant de 13 ans Jean P... hospitalisé aux Enfants-Malades en Juin 1945 pour des épistaxis répétés nécessitant tamponnements et transfusions; dans le même temps on note une éruption purpurique sur tout le corps, atteignant le tronc et les quatres membres, faite de pétéchies et de larges ecchymoses tant spontanées que provoquées par le moindre traumatismes; il n'existe aucune hémorragie digestive et l'examen clinique, pratiqué dans le service du Professeur Debré à la Clinique des Enfants-Malades, le 16 Juillet 1945 ne retrouve qu'une rate difficilement accrochable sous les fausses côtes et aucune adénopathie décelable cliniquement et radiologiquement.

Le temps de saignement normal le 25 Juin va s'allonger progressivement puisqu'il est de 8 minutes le 19 Juillet, et que le 13 Août on apprend qu'il est arrêter volontairement après 21 minutes.

Le chiffre des plaquettes va suivre une évolution semblable passant de 370.000/mm^3 le 16-7 à 318.000/mm^3 le 21 Juillet pour chuter à 60.000 le 13 Août.

Les numérations successives révèlent la présence d'une anémie qui s'accentue, sans anomalies notables dela formule sanguine; la moelle d'autre part n'offre rien de particulier, et l'on y retrouve des mégacaryocytes.

Devant la persistance des épistaxis et du purpura, le Professeur Godart d'Allaines pratique une splénectomie le 30 Septembre: Rate un peu grosse (240g) de consistance et d'aspect normaux.

Son aspect histologique ne va pas frapper l'esprit à cette période; et l'enfant va quitter l'hôpital apparemment guéri avec le diagnostic de purpura thrombopénique anormal; de Novembre 1945 à Mars 1949, soit plus de trois ans, il se porte bien; seuls persistent une anémie modérée aux environs de 2.500.000 G.R. et surtout un chiffre bas de plaquettes de 78.000 le 18-10-45, elles sont encore à 78.000 en Décembre 1946.

Ce n'est qu'en Février 1949 que va se déclarer une maladie de Hodgkin typique avec fièvre, adénopathie médiastinale puis susclaviculaire gauche apparue en Mars 1949, en même temps qu'apparait une hyper plaquettose importante 551.000 le 9 Mars. Cet enfant devenu un adolescent de 17 ans entrera dans le service du Professeur Chevallier le 18 Mars 1949, et c'est à cette période que reprenant l'examen histologique de la coupe de la rate et d'un ganglion hilaire prélevé en 1945, l'on y découvrira l'existence de cellules de Sternberg typiques, du même type que celles retrouvées à la coupe d'un ganglion du cou prélevé en Mars 1949. La maladie va comme dans le Hodgkin banal favorablement réagir au traitement radiothérapique sur les ganglions et le médiastin et donner lors de la première rémission l'illusion d'une apparente guérison.

En résumé, nous trouvons dans cette observation un purpura thrombopénique d'aspect un peu anormal, apparemment guéri par la splénectomie, un intervalle libre de plus de 3 ans, puis une maladie de Hodgkin typique, et seul l'examen anatomo-pathologique du prélèvement de rate prouve déjà l'existence au stade du purpura thrombopénique apparemment isolé d'un processus hodgkinien incontestable.

La deuxième observation publiée par Paraf en 1951 ne présente pas moins d'analogie avec celle que nous présentons :

Il s'agit là d'une femme de 57 ans, qui constatent brutalement que ses jambes étaient couvertes de taches, le lendemain 15 Janvier 1951, apparaissent des éléments sur la langue et des gingivorragies spontanées; le 17 Janvier on notait des éléments purpuriques de type pétéchial, très nombreux et prédominant aux membres inférieurs, atteignant cependant les membres supérieurs, la face et le tronc étaient respectés; on notait d'autre part sur la face interne de la jambe droite l'existence d'un vaste placard ecchymotique de dimension d'une paume de main environ; la langue et la face interne des joues étaient couvertes de taches purpuriques noires violacées et les gencives saignaient.

La numération globulaire donnait les résultats suivants : 4.620.000 G.R. - 11.800 G.B. - V.G.0,97 - poly neutro = 80 - lympho = 13 - Monocyte = 7

Un temps de saignement supérieur à 14 minutes avec un signe du lacet positif.

Un temps de coagulation très allongé = 30' sur lame.

Surtout des plaquettes abaissées, encore que modérément 130.000/mm^3.

La ponction sternale était normale : signalons simplement que la moelle est très dense et que l'on trouve sur la lame 5 mégacaryocytes et un mégacaryoblaste.

Dans le culot urinaire il existe de nombreux hématies.

Pas d'adénopathie.

Pas de rate à la palpation, et le reste de l'examen est négatif.

Dans les antécédents, il faut peut-être noter que depuis de nombreuses années, cette malade fait facilement des ecchymoses et des hématomes à l'occasion de traumatismes minimes; elle a une fille qui fait des bleus avec facilité avec signe du lacet positif, une numération n'ayant pas montré de chute des plaquettes.

L'évolution de la maladie est toute aussi caractéristique : le purpura ne disparait jamais complètement, mais on note des alternatives d'atténuation et d'aggravation; les gingivorragies persistent et une épistaxis apparait.

Surtout l'on va assister à une chute considérable des plaquettes qui de 100 à 110.000 à l'entrée vont tomber à 40.000 le 31 Janvier jusqu'à l'intervention.

La numération laisse apparaitre une leucocytose légère ≠ 10.000 G.B. et surtout une forte éosinophilie 10°/₀

Il faut noter l'apparition début Mars d'un ictère de type hémolytique peu intense sans cholurie, ni cholalurie avec une bilirubine indirecte à 4 mg. - bilirubine indirecte : 16 mg légèrement augmentée.

Résistance globulaire sur hématies déplasmatisées :

Début d'hémolyse 4,8 °/₀

Hémolyse totale 3,2

La malade reçoit quelques perfusions pendant huit jours et 100 mg de testostérone par jour qui ne donnent aucun résultat.

C'est là que l'intervention est décidée le 21 Mars, et pratiquée par le Dr Mercadier : la rate est un peu augmentée de poids,

pesant 200 g. environ, un peu ferme et dans cette observation la surprise est là encore apportée par l'examen anatomo-pathologique fait par le Dr Martin qui note la présence dans la pulpe rouge de vaste zônes caractérisées par un polymorphisme cellulaire remarquable; dans ce polymorphisme les éléments éosinophiles prédominent nettement, et l'on note toujours dans ces mêmes zônes la présence d'un assez grand nombre de grosses cellules à noyau déformé et volumineux présentant le caractère typique de la cellule de Sternberg et il conclue : remaniement lymphogranulomateux malin de la rate.

L'évolution après splénectomie est elle aussi très significative; le chiffre des plaquettes qui à 40.000 le 20 Mars, à 64.000 le 21 Mars juste après l'intervention, va remonter à 114.000 le 23, 152.000 le 24, 230.000 le 26.

Parallèlement aussitôt après l'intervention, il y a disparition quasi-instantanée des éléments purpuriques qui n'ont pas reparu par la suite.

Nous ne connaissons pas l'évolution prise par la maladie chez cette malade qui a été perdue de vue, mais la persistance de l'éosinophilie importante, d'un fébricule après l'intervention, l'apparition d'une hyperplaquettose semble bien témoigner de la non extinction du processus lymphogranulomateux.

Ces trois observations publiées en France ces quinze dernières années ont un caractère commun : cliniquement il s'agit d'un purpura thrombopénique sévère, apparemment isolé, et suffisamment grave pour justifier une splénectomie. Ce purpura thrombopénique se révèle brutalement par une éruption purpurique généralisée, prédominant aux membres inférieurs, faite de nombreuses pétéchies et de larges ecchymoses spontanées; elle s'accompagne d'hémorragie nasales très abondants nécessitant tamponnements et transfusions, posant à elles seules des problèmes thérapeutiques difficiles; des

gingivorragies spontanées ou au brossage des dents complètent le saignement des muqueuses; dans notre observation personnelle les muqueuses génitales sont également atteintes : des règles abondantes et quelques métrorragies sont retrouvées à l'interrogatoire de notre malade.

Mais nous ne rencontrons aucune hémorragie viscérale dans nos observations : ce purpura thrombopénique résume l'histoire clinique : la rate, le foie, les aires ganglionnaires périphériques sont normaux. Des radiographies thoraciques n'ont jamais mis en évidence d'images ganglionnaires médiastinales. Rien dans le tableau clinique ne permet d'envisager le diagnostic de maladie de Hodgkin, qui ne pourra être affirmé - et c'est toujours une surprise - qu'à l'examen de la rate.

L'étude de la coagulation nous montre qu'il s'agit d'un purpura thrombopénique d'un type particulier : dans notre observation personnelle, nous constatons une dissociation nette entre la thrombopénie très accentuée et un temps de saignement qui a toujours été normal (3'30") et un temps de coagulation normal; cinq jours avant l'intervention nous avons un taux de prothrombine à 100 $^{o}/_{o}$, un temps de Howell et un test de tolérance à l'Héparine normaux.

Le signe du lacet est positif dans l'observation de Paraf alors qu'il est négatif dans celle de Chevallier; dans ces deux observations la baisse des plaquettes n'est pas parallèle à l'allongement du temps de saignement lors des examens successifs.

Enfin, il faut souligner l'action remarquable bien qu'incomplète du cortancyl sur ce purpura thrombopénique : cette jeune malade notre observation personnelle est remontée à 150.000 plaquettes au lieu de 35.000 après 25 jours de cortancyl à une dose assez élevée de 90 mg. par jour, et cette remontée des plaquettes est bien le résultat de la corticothérapie, témoin la chute transitoire des plaquettes après un arrêt du cortancyl durant 4 jours, et la remontée

immédiate de celles-ci dès la reprise du Cortancyl; de même le syndrome hémorragique (épistaxis, purpura) n'est pas réapparu sous corticothérapie; la corticothérapie ne saurait remplacer cependant la splénectomie qui seule est capable de guérir le purpura thrombopénique et de ramener le chiffre des plaquettes à la normale.

ETUDE GENERALE DU PURPURA THROMBOPENIQUE AU COURS DE LA MALADIE DE HODGKIN

****

Quelle est l'importance du purpura thrombopénique au cours de la maladie de Hodgkin?

Il est exceptionnel que le purpura thrombopénique soit le signe révélateur de la maladie de Hodgkin, puisque les 3 observations françaises que nous publions sont les seuls cas présentés dans la littérature; aucune publication étrangère ne fait mention de cas semblables.

Il est également très rare de rencontrer un purpura thrombopénique au cours de l'évolution de la maladie de Hodgkin, si l'on excepte toutefois certaines formes aiguës de la maladie, où au purpura thrombopénique s'ajoutent une forte anémie, une leucopénie, une neutropénie, témoins d'une aplasie médullaire liée à l'envahissement de la moelle osseuse par la lymphogranulomatose; ces formes aiguës actuellement bien connues sont très différentes de notre observation tant par la clinique, l'évolution que par le mécanisme du purpura thrombopénique. Wintrobe dans son traité "Clinical Hematology" semble ne considérer que ces formes lorsqu'il écrit :

"une thrombopénie peut se développer dans la maladie de Hodgkin quand la moelle est entièrement envahie" et "l'apparition d'une thrombopénie au cours d'u Hodgkin doit faire craindre et rechercher l'envahissement de la moelle".

Nous allons tenter de faire une étude statistique sur la fréquence du purpura thrombopénique au cours de la maladie de Hodgkin en analysant les cas de maladie de Hodgkin publiés par les nombreux auteurs que nous avons consultés :

Ainsi Sternberg ne parle pas de syndrome hémorragique ni de plaquettes.

Straube, Adlercreutz et Wright ont analysé respectivement 21, 30 et 60 cas sans parler d'hémorragies ni de plaquettes.

Bache, Baker, Goldman et Willaume analysèrent 51, 65, 212 et 110 cas prouvés histologiquement sans mentionner une seule fois un syndrome hémorragique ou le chiffre des plaquettes.

Espersen rapporte 21 cas, sans mentionner de syndrome hémorragique, mais établit que le chiffre des plaquettes était normal dans neuf cas, également en cas de splénomégalie.

Raagaard rapporte 19 cas, et dit que dans ces cas les plaquettes étaient normales et aucun symptôme d'hémorragie ne fut constaté.

Dans 3 articles par contre Bunting décrit ses travaux dans la maladie de Hodgkin; il trouve une augmentation marquée du chiffre des plaquettes souvent supérieur à 750.000 par mm^3 et ils concluent: les ouvrages semblent indiquer que dans la maladie de Hodgkin il y ait une activité accrue ou spéciale des éléments produisant les plaquettes dont il résulte une production d'un grand nombre de plaquettes et la migration de mégacaryocytes en grand nombre venant de la moelle.

Par contre, Ziegler dans sa monographie cite un cas de Sabraz qui trouva un purpura chez un garçon de 12 ans présentant un Hodgkin généralisé.

Hippel observa des hémorragies cutanées sévères chez une fille de 7 ans et Bohn publia un cas de "taches purpurique" rapidement fatal.

Ziegler lui-même sur 56 cas prouvés histologiquement n'a rencontré que trois syndromes hémorragiques : un garçon de 16 ans qui présentait de violentes épistaxis, un homme de 21 ans avait des pétéchies, une petite fille de 4 ans et demie présentait des lésions purpuriques sur la peau de l'abdomen; Ziegler conclue qu'il y a très rarement un syndrome hémorragique dans la maladie de Hodgkin, et que la numération des plaquettes dans la lymphogranulomatose révèle un chiffre habituellement augmenté.

Baldridge et Arve sur 150 cas de Hodgkin rapportent deux formes hémorragiques : un cas avec hémorragie rectale (mais les plaquettes ne furent pas comptés); un autre cas avec thrombopénie mais sans syndrome hémorragique (en fait, dans ce cas l'autopsie montrera un envahissement de la moelle par le tissu lymphogranulomateux).

Dans le "Neue deutsche Klinik" Asmann conclue : "la maladie de Hodgkin est très rarement accompagnée d'hémorragies cutanées; un syndrome hémorragique a toutefois été décrit dans quelques cas de rares formes aiguës de la maladies".

Selon Scott il existe très peu de cas de Hodgkin dont le syndrome prédominant est une anémie hémolytique ou un purpura thrombopénique secondaire à une splénomégalie.

Gebauer cite Aubertin, Jagic et Klinia qui trouvèrent dans quelques rares cas une thrombopénie ainsi que Pontoni, Pilkington Holler et Paschi qui eux aussi trouvèrent une thrombopénie.

Gebauer lui-même rapporte 114 cas confirmés histologiquement parmi eux un jeune homme de 21 ans qui présentait des épistaxis (les plaquettes ne furent pas comptées).

Un garçon de 15 ans, sans syndrome hémorragique mais avec un chiffre de plaquettes à 83.000.

Un homme de 35 ans avec 47.000 plaquettes mais sans purpura.

Heinild dans sa thèse conclue qu'une thrombopénie peut être retrouvée dans certains cas de maladie de Hodgkin.

Kjaer cite un cas Danois de Schousboe : il s'agit d'une femme de 44 ans atteinte de maladie de Hodgkin et qui présentait une splénomégalie avec un chiffre de plaquettes à 230.000; après splénectomie les plaquettes remontent à 637.000/mm^3, mais la malade mourut 17 jours après l'intervention.

Ainsi les auteurs mentionnés ci-dessu ont publiés 985 cas de Hodgkin (dont 718 prouvés histologiquement).

Huit d'entre eux présentaient des signes hémorragiques soit 8,1 $^{o}/_{oo}$ des cas; en éliminant les cas sans confirmation histologique, on arrive aux 3 cas de Ziegler soit 4,2 $^{o}/_{oo}$ des cas prouvés histologiquement.

La thrombopénie a été rapportée dans 6 cas soit 6,1 $^{o}/_{oo}$; et si l'on ne considère que les cas prouvés histologiquement, nous trouvons deux cas, celui de Baldridge et Arve, et celui de Schousbe, soit 2,8 $^{o}/_{oo}$ des cas.

Nous analyserons maintenant quelques observations publiées isolément de purpura thrombopénique survenant au cours d'une maladie de Hodgkin :

Kjaër publie le cas d'un militaire de 21 ans cultivateur de son métier, sans antécédent pathologique, qui présenta un ganglion sus-claviculaire droit avec une fièvre oscullante; on porta d'abord

le diagnostic d'adénite tuberculeuse, mais devant l'apparition de ganglions axillaires droits, et des régions sterno-mastoïdiennes, et devant la négativité des intra-dermo-réaction à la tuberculine et l'absence de bacille de Koch au tubage, une biopsie ganglionnaire fut faite en Février 1948, apportant la preuve d'une maladie de Hodgkin; il fut traité par radiothérapie locale (6 x 200 r à 40 centimètres).

Du 23 Mars au 7 Avril 1948 vont apparaitre des épistaxis modérées, une grosse hématurie; mais on ne notait aucune ecchymose de la peau; le 27 Mars pas une seule plaquette ne fut retrouvée dans la chambre de compte; le temps de saignement dépassait 30 minutes; des transfusions répétées et nombreuses amenèrent un arrêt des hémorragies, mais le chiffre des plaquettes ne remonta que très lentement et toujours incomplètement; chez ce malade la rate resta normale, et une ponction sternale révéla la présence d'une érythroblastose comme il est habituel d'en rencontrer dans une anémie banale; le malade va mourir 4 mois plus tard, déclinant lentement, le syndrome hémorragique étant stoppé par des transfusions répétées.

Tomn et Candova rapporte un cas de purpura thrombopénique guéri par splénectomie au cours d'une maladie de Hodgkin continuant à évoluer pour son propre compte dans "Folia Hematologica 1956".

Nous résumons brièvement cette observation : il s'agit d'une jeune femme de 24 ans sans antécédents pathologiques qui présenta des ménorragies très abondantes en Février 1953; les jours suivants le syndrome hémorragique se compléta rapidement : ce furent des hémorragies nasales puis des gingivorragies en même temps qu'apparurent de nombreuses pétéchies et des ecchymoses aux membres inférieurs. Les hémorragies et en particulier les métrorragies furent rapidement telles qu'elle dut être hospitalisée le 27 Février 1953.

A l'examen, à l'entrée, la pâleur était évidente, il existait sur tout le corps, prédominant aux membres inférieurs, de nombreuses pétéchies et de larges ecchymoses; on retrouvait gingivorragies, hémorragies des muqueuses et métrorragies, mais l'examen clinique était négatif : le foie la rate, les aires ganglionnaires périphériques étaient normaux. Seule la radiographie du thorax montrait une ombre médiastinale droite haut située, arrondie, peu volumineuse.

La formule numération, exceptée l'anémie, n'apportait rien au diagnostic, les plaquettes à 71.000/mm^3 apportaient l'origine thrombopénique du purpura. Le temps de saignement était très allongé 23 minutes, le temps de coagulation à 5 minutes; les transfusions répétées amenèrent une nette amélioration des signes hémorragiques; cinq semaines après son admission, la malade sort apparemment guérie seul le chiffre des plaquettes reste très bas: 27.000, et l'on parla de purpura thrombpénique idiopathique.

La menstruation suivante fut normale; mais dès le cycle prochain, elle fit une nouvelle poussée de purpura qui nécessita une hospitalisation de 11 jours.

Un mois après celle-ci, elle dut de nouveau être hospitalisée pour métrorragies, hémorragies intestinales, purpura généralisé; les plaquettes étaient tombées à 32.000; le temps de saignement à 28 minutes.

Malgré de nombreuses transfusions, l'état de la malade restait précaire, et pour "éviter une catastrophe" on décide une splénectomie.

Auparavant une ponction sternale révélait une moelle riche érythroblastose; les mégacaryocytes étaient très nombreux (jusqu'à 12 par champ); on y rencontrait de nombreuses formes jeunes y compris des mégacaryoblastes; les éosinophiles étaient légèrement

augmentés; une nouvelle radiographie juste avant l'intervention montrait toujours une ombre médiastinale inchangée.

La splénectomie fut effectuée le 16 Juillet 1953 : Rate un peu grosse 260 g. ; l'on découvrit dans la région hilaire quelques formations allant de la taille d'un haricot à celle d'une prune que l'on prit pour des éléments d'origine splénique.

48 heures après l'intervention, les plaquettes remontèrent à 264.000, et retrouvèrent un chiffre voisin de la normale les mois suivants; le syndrome hémorragique disparut entièrement.

La surprise fut histologique : il s'agissait d'une lymphogranulomatose; les éléments hilaires s'avérèrent être des ganglions modifiés par une lymphogranulomatose.

Trois mois après la splénectomie, apparurent des adénopathies cervicales et médiastinales, en même temps qu'une fièvre ondulante : la radiothérapie puis la chimiothérapie amenèrent des rémissions la première de 8 mois, les autres plus courtes et la malade mourut finalement le 13 Mai 1955, soit 22 mois après la splénectomie.

Les derniers jours, elle présentait une pancytopénie avec thrombopénie sans purpura expliquée par un envahissement de la moelle par le tissu granulomateux et elle mourut d'hémorragie digestive expliquée anatomiquement par l'ulcération d'une lésion gastrique typiquement Hodgkinienne.

Plus récemment encore Torbjom Elgvin publient en 1957 dans "Acta Medica Scandinavica" le cas d'un garçon de 10 ans souffrant de maladie de Hodgkin avec purpura thrombopénique, épistaxis profuses ayant nécessité de nombreuses transfusions; des anticorps antiplaquettes furent mises en évidence et des plaquettes transfusées furent immédiatement détruites par le sérum du malade: la splénectomie fut décidée : le syndrome hémorragique fut immédiatement stoppé; les

plaquettes en 2 jours passèrent de 3.800 à 97.000, en 4 jours à 209.000 et après 28 jours à 336.000; des anticorps antiplaquettes ne furent plus mis en évidence; six mois après l'intervention une anémie hémolytique et une azotémie terminale emportèrent le malade, soit trois an et demi après le début de la maladie.

Dans la littérature anglo-saxonne, très rares sont les cas rapportés :

Dans les "archives of internal medecine" de 1941 on retrouve une statistique de L. Perlman et Th. Fox de Chicago: 10.355 autopsies furent faites de 1929 à 1937 au "Cook Country Hospital", parmi elles 355 mirent en évidence un purpura; 21,9 °/₀ des cas de purpura relevaient d'un purpura thrombopénique et l'on retrouve 3 cas de purpura thrombopénique par maladie de Hodgkin.

En 1943 Wright et Smith de Melbourne rapporte le cas d'un malade tuberculeux atteint de maladie de Hodgkin et présentant un purpura thrombopénique. Mais à l'autopsie, la rate, le foie et la moelle étaient envahies par la maladie.

Dans "Surgery Gynecology and Obstétric 1951", R. William, M.D. Neil et C. Andreure rapporte le cas d'un purpura thrombopénique qui se développa 16 mois après le début d'un Hodgkin et après l'institution de radiothérapie; une splénectomie sans complication fut pratiquée et la thrombopénie corrigée; aucun changement apparent ne fut observée dans le cours de la maladie, et le malade mourut 8 mois après.

Dans le "British Medical Journal" du 21 Juin 1952, Gledhill et Shillutoe publie l'observation d'un malade de 28 ans qui présentait depuis plusieurs mois des épistaxis répétées et une altération de l'état général; lorsqu'il est admis à l'hôpital en Avril 1948 il présentait une épistaxis abondante, et l'on notait à l'examen

de nombreuses pétéchies d'âges différents sur le cou, les épaules, le thorax, le dos et les membres; la rate n'était pas palpable; quelques petits ganglions de consistance élastique dans la fosse sus-claviculaire et la région latéro-cervicale droite basse; les plaquettes étaient à 51.000 et le temps de saignements à 45 minutes La ponction sternale montrait une moelle riche; devant la persistance des épistaxis et l'apparition d'une rate palpable, la splénectomie est décidée en Mai 1948; immédiatement après celle-ci, le syndrome hémorragique disparait et les plaquettes remontent en quelques jours; mais la maladie va continuer à évoluer, et le malade meurt en Septembre de la même année avec tous les signes cliniques, biologiques et histologiques d'amylose probablement secondaire à une tuberculose qu'il avait parallèlement développé : là encore dans cette observation la preuve histologique de la lymphogranulomatose fut apportée par l'examen anatomo-pathologique de la rate qui montrait de grandes cellules de Sternberg.

Dans la revue Blood Août 1954, discutant des indications de la splénectomie dans la maladie de Hodgkin, Marguerite P. Syker, David A. Karnofsky, Gordon P. Mc Neer et Lloyd F Craver rapportent deux cas de maladie de Hodgkin avec purpura thrombopénique qui disparut après splénectomie; toutefois les malades moururent de leur lymphogranulomatose, respectivement 4 et 8 mois après la splénectomie.

Enfin dans la Revista Clinica Espanola d'Octobre 1942, Morales Roda et Torente rapporte le cas d'un homme de 37 ans présentant une maladie de Hodgkin typique avec adénopathies cervicales basses sus-claviculaire, axillaire, des gingivorragies diffuses, une hématurie et des éléments de type purpurique disséminés sur tout le corps; le chiffre des plaquettes était voisin de 0, et l'on notait d'autre part une leucopénie qui s'accentuera au cours de la maladie. La ponction sternale ramenait une moelle riche; les transfusions répétées et abondantes amenèrent une disparition du syndrome hémorragique, influencèrent peu le chiffre des plaquettes, alors que la leucopénie continuait de s'aggraver et le malade mourut en quelques mois.

DE CETTE ETUDE GENERALE ON PEUT FAIRE CERTAINES REMARQUES

Ces différentes observations montrent l'extrême rareté du purpura thrombopénique au cours de la maladie de Hodgkin.

Une première remarque s'impose : la splénectomie est-elle justifiée ? Modifie-t-elle le cours de la maladie ?

Nous pensons en réalité que la splénectomie s'impose plus qu'elle ne se justifie : dans les 3 observations que nous rapportons, nous aboutissons au premier diagnostic de purpura thrombopénique sans cause décelable et l'on ne peut envisager une autre solution que la splénectomie, seule capable d'agir efficacement sur le chiffre des plaquettes et d'arrêter les hémorragies, et la splénectomie aura permis un diagnostic post-opératoire ou à posteriori de maladie de Hodgkin qu'il était impossible de prévoir avant l'examen anatomo-pathologique de la rate ou des ganglions hilaires : elle s'impose également lorsque le purpura thrombopénique survient au cours d'une lymphogranulomatose reconnue cliniquement et affirmée par la biopsie d'un ganglion superficiel, car la gravité habituelle du syndrome hémorragique ne laisse guère d'autre solution, et c'est l'avis de Marguerite P. Syker, David A. Karrofsky , Gordon P. Mc. Neer et Llyod F. Craner.

La splénectomie modifie-t-elle le cours de la maladie ?

Deux réponses peuvent être apportées :

1 - Dans tous les cas, il y a disparition quasi immédiate du syndrome hémorragique et les plaquettes remontent rapidement à un chiffre subnormal parfois après un temps de latence, témoin l'observation de Chevallier, pour aboutir souvent à une hyperplaquettose témoin celle-ci de l'évolution inexorable de la lymphogranulomatose.

2 - Le cours de la maladie de Hodgkin ne semble pas modifié par la splénectomie, il persiste en effet, habituellement après elle une fébricule,une vitesse de sédimentation légèrement accélérée; des édénopathies secondaires, une hyperplaquettose secondaire apparaissent, et les malades auteurs précédemment cités vont mourir respectivement 8 et 4 mois après la maladie.

La splénectomie ne parait pas non plus précipiter le cours de la maladie, témoin l'évolution que l'on peut considérer comme normale de notre malade, et celle rapportée par Chevallier, la maladie de Hodgkin typique ne survenant qu'après un délai de plus de 3 ans.

Une deuxième remarque nous vient à l'esprit : quel est le mécanisme de ce purpura thrombopénique ? Il nous est à vrai dire inconnu et nous ne pouvons qu'émettre des hypothèses.

Un facteur toxique - qu'il soit d'origine chimique, médicamenteuse, radiothérapique ou transfusionnelle - peut être facilement éliminé : le purpura thrombopénique survient d'emblée avant toute thérapeutique et sans antécédents notables ou trop discutables pour être retenus.

D'autre part il ne peut être expliqué par une aplasie médullaire secondaire à l'envahissement de la moelle par le tissu lymphogranulomateux car à l'inverse des formes aiguës de la maladie où l'on rencontre une leucopénie et une anémie associées à la thrombopénie, la moelle est normale ou riche dans nos observations rapportées.

La présence d'anticorps antiplaquettaires ne fut jamais retrouvée dans les 3 observations françaises que nous publions, mais il nous faut revenir sur l'observation de Torbjorn et Elgvin où des anticorps antiplaquettaires furent formellement mises en évidence, alors qu'ils disparurent complètement du sérum du malade après splé-

nectomie, fait assez rare, ce qui permet cette hypothèse : la rate serait une source importante, ici exclusive, d'anticorps anti-thrombocytaires dans cette observation, anti-leucocytaires dans un cas cité par André Dreyfus et Bessis dans la Revue d'Hématologie de 1954 et surtout elle serait le lieu principal de la phagocytose des thrombocytes, voire parfois dans d'autres cas des leucocytes sensibilisés et fragilisés par l'auto-anticorps; l'observation de P. Magnenat et S. Cruchaud publiée dans le Journal Suisse de Médecine de 1957 semble plaider en faveur de ce même mécanisme : il s'agit d'un cas de lymphogranulome malin de la rate, à évolution rapidement mortelle caractérisée par l'apparition successive d'une anémie hémolytique, d'une leucopénie et d'une thrombopénie; la présence d'anticorps anti-érythrocytaires et anti-leucocytaires fait penser que la pancytopénie relève d'un mécanisme complexe, en grande partie d'origine immunologique, avec probablement un certain degré d'hypersplénisme; il faut évidemment écarter dans ce cas toute altération de la myélopoïèse par envahissement médullaire, la ponction sternale montrant une hyperplasie et jamais de lésions granulomateuses.

Ces cas privilégiés restent d'exception et habituellement, et comme c'est le cas de nos observation, le mécanisme du purpura thrombopénique révélateur d'une maladie de Hodgkin reste inconnu.

C O N C L U S I O N

*****

La fréquence du purpura thrombopénique est très faible au cours de la maladie de Hodgkin, si l'on excepte toutefois les formes aiguës.

Il est exceptionnel que le purpura thrombopénique soit le signe révélateur d'une maladie de Hodgkin.

Trois observations françaises dont une personnelle permettent de tracer le tableau du purpura thrombopénique hodgkinien inaugural.

Cliniquement il se révèle brutalement par une éruption purpurique généralisée, faite de nombreuses pétéchies et de larges ecchymoses; simultanément des hémorragies nasales abondantes et des gingivorragies apparaissent et complètent ce syndrome hémorragique sévère. Nous n'observons pas d'hémorragies digestives; ce purpura résume le tableau clinique de la maladie et reste isolé.

L'étude de la coagulation dans notre observation personnelle permet de constater la dissociation entre une thrombopénie sévère et un temps de saignement et des tests de coagulation normaux. Dans les 2 autres observations la baisse des plaquettes n'est pas parallèle à l'allongement du temps de saignement lors des examens successifs.

La splénectomie apporte la clef du diagnostic : des cellules de Sternberg ont toujours été retrouvées à l'examen histologique des fragments de rates enlevées.

La corticothérapie à dose élevée améliore considérablement le purpura, mais ne peut remplacer la splénectomie seule capable de guérir ce purpura thrombopénique.

La splénectomie ne semble pas modifier l'évolution générale de la maladie dont le pronostic est celui de toute maladie de Hodgkin.

Le mécanisme de ce prupura thrombopénique reste inconnu : nous n'avons jamais mis en évidence dans nos trois observations d'anticorps antiplaquettaires.

******

Vu, le Président de Thèse

Professeur G. MARCHAL

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

+++++++++

1 - ANDRE R., DREYFUS, BESSIS
Anticorps anti-leucocytaires et anti-plaquettaires dans un cas de leucémie lymphoïde - Aspect Hodgkinien de la rate - Influence de la Splénectomie.
Revue d'Hématologie 9 - 1954 - p. 50

2 - BALDRIDGE CW et ARVE CW
Une étude de 150 cas de lymphogranulomatose
Archives of internal Medecine vol. 45 Fevrier 1930 p.160-190

3 - BEAU Yves René
La très longue incubation splénique de la maladie de Hodgkin
Thèse Paris du 13-12-1949

4 - Paul CHEVALLIER et Jean BERNARD
La maladie de Hodgkin
(Masson)

5 - GEBAUER A.
Deutsch Arch. Klin. Medic. 185 -273 1940

6 - GLEDHILL RC and SHILLITOE A.J.
Purpura and amyloidosis in Hodgkin's disease
British Medical Journal 21 Juin 1952 1336-1337

7 - HEINILD
Undersgelser over de Kuantitative variationer blod pladetallet under anaemi, infektion og thrombopeni.
Thesis Køhenhavn 1942 Svend.

8 - KJAER KNUD
Hodgkin's disease associated with haemorrhagic diathesis
Acta Medica Scandinavica Vol. 140 F 1 1951 p.35-40

9 - KUENTZ M.
Etude hématologique et examens de laboratoire dans la granulomatose maligne
Lyon Médical 49. 4 Déc. 1955

10 - MAGNENAT P. et S. CRUCHAUD
Atteinte successive des éléments figurés du sang dans un cas de lymphogranulome malin de la rate.
Journal Suisse de Médecine n° 39-40 Octobre 1957

11 - MORALES M.,RODA E., L. LORENTE y G. PANIAGUA
Un caso de sindrome de purpura en el curso de una linfogranulomatosis.
Revista clinica espanola 30 Oct. 1942 p.145-149

12 - NINNI MARIO
Manifestations auto-immuno hématologiques au cours de la maladie de HOdgkin.
Le sang Biologie et Pathologie n° 7 1956

13 - PARAF - LUBEZTCKI - MARTIN
Maladie de Hodgkin révélée par un purpura thrombopénique
B.M. Soc. Med. Hop. Paris 1951 n° 13 et 14 p. 598 - 601

14 - PERLMAN and Th. FOX (Chicago)
Hémorragic diathesis - an analysis of three hundred and fifty five autopsyreports.
Archives of International Medecine 68-1941 p.112

15 - ROYAL MELBOURNE HOSP. CLIN. REP. 14 1943 p. 70-72
A case of hodgkin's disease with thrombocytopenic purpura complicating chronic pulmonary tuberculosis.

16 - SCHOUSBOE J.
Acta medica scandinavica 1940 . 103-123

17 - SCOTT
Treatment of the lymphadenopathies
Proceeding of the royal society of medecine 1947. 40-617

18 - SYKES P., DAVID A.,KARNOFSKY, GORDON P Mc NEER and LLOYD F. CRAVER
Splenectomy in for advanced Hodgkin's diseases
Blood 9 Août 1954 p.824-836

19 - TOMSI + CANDOVA
Splenogene thrombopenische purpura bei lymphogranulom.
Folia haematologica 74.1956.P.197-205

20 - TORBJORN ELGVIN
Anticorps antiplaquettaires dans la maladie de Hodgkin
Acta Medica Scandinavica 158. j 1 1957

21 - WILLIAM ROGER D., MD NEIL, C. ANDREWS, MD, ROBERT P ZANES JR
Major Surgery in Hodgkin's disease
Surgery Gynecology and Obstetrics 93 - 1951 p. 636-640

22 - WINTROBE
Clinical Hematology.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-9[illegible]